

Sleep and depression

Citation for published version (APA):

van Dalssen, J. H. (2019). *Sleep and depression: genetic influences of the brain serotonergic system*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20190320jd>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190320jd](https://doi.org/10.26481/dis.20190320jd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Major depression is one of the most prevalent psychiatric conditions. With a point prevalence rate estimated at 5% and a lifetime prevalence of around 15% (Kessler et al., 2003), depression has been identified as one of the primary causes of disability worldwide (Vos et al., 2012). These findings emphasize the need to gain insight into the pathophysiological mechanisms of this heterogeneous (Kendler, Aggen, & Neale, 2013) and frequently recurrent condition (Mueller et al., 1999).

Uncovering the genetic architecture of depression has been identified as one of the greatest challenges in mental health research (Collins et al., 2011). Despite a heritability estimate of 31%-42% (Sullivan, Neale, & Kendler, 2000), genetic association studies have not produced replicable genetic variants involved in major depression (Flint & Kendler, 2014; Ripke et al., 2013). Recent theories of depression suggest that genetic influences may depend on environmental context (i.e. gene-environment interaction) and thereby potentially explain the limited success of genetic studies (Lesch, 2004). Although initially promising, results from the explored gene-environment interactions only produced limited advances in the identification of genetic risk factors for depression (Wray et al., 2012).

Reduced functioning of the serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) system has long been implicated in the pathophysiology of depression (Hasler, 2010) and therefore provides an evident source for candidate genes. By controlling 5-HT reuptake, the 5-HT transporter is a crucial regulator of 5-HT functioning including the magnitude and duration of 5-HT signaling (Lesch et al., 1996). The 5-HT transporter is particularly present in cortical and limbic regions involved in emotional processing (Varnas, Halldin, & Hall, 2004) and represents one of the main targets of effective and commonly prescribed antidepressants (Tamminga et al., 2002), supporting its involvement in depression. In 1996, Heils et al. reported a functional polymorphism that regulates the transcriptional efficacy of the gene coding for the 5-HT transporter (SLC6A4). This 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) comprises an allelic variation of which the short (S) allele is associated with a reduced mRNA expression relative to the long (L) allele (Heils et al., 1996). The related reduction in 5-HT transporter binding sites and 5-HT reuptake (Murphy & Lesch, 2008) is thought to predispose the risk for depression in this allelic variant.

Initial investigations provided promising support for the involvement of 5-HTTLPR in depression. Following the first report describing a direct relationship (Collier et al., 1996), the field gained particular momentum when a prospective longitudinal study revealed that the association between stressful life events and depression was more pronounced in individuals carrying one or two copies of the S-allele (Caspi et al., 2003). The vast amount of studies

aimed to replicate these initial findings, however, produced great controversy and available meta-analyses stimulate an ongoing debate whether allelic variation in 5-HTTLPR predisposes the development of (stress-related) depression (Bleys, Luyten, Soenens, & Claes, 2018; Clarke, Flint, Attwood, & Munafo, 2010; Culverhouse et al., 2018; Karg, Burmeister, Shedden, & Sen, 2011; Munafò, Durrant, Lewis, & Flint, 2009; Risch, Herrell, Lehner, & et al., 2009).

These equivocal findings presumably result from the heterogeneity of depression. Hence, depression is not considered a homogenous disorder but rather comprises a final common pathway of different pathophysiological mechanisms (Charney et al., 2002). In relation, it has been suggested that the effect of 5-HTTLPR on the risk for stress-related depression is not broadly generalizable and only observable in specific circumstances (Culverhouse et al., 2018). Elucidating the pathways by which 5-HTTLPR contributes to the development of depression would therefore profoundly advance the understanding of this genetic contribution. Encouraged by the intimate relationship between sleep and depression (Riemann, Berger, & Voderholzer, 2001), the present thesis aims to evaluate whether sleep may have a central role in the association between 5-HTTLPR and depression.

It has been well-established that insomnia independently contributes to the etiology of depression. A recent meta-analysis demonstrated that insomnia confers a two-fold risk increase in non-depressed individuals, thereby classifying sleep impairment as one of the primary risk factors for depression (Baglioni et al., 2011). A presumed elevated risk for insomnia in 5-HTTLPR S-allele carriers (Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014) may therefore provide a promising pathway that predisposes the development of depression in this allelic variant. The potential relevance of insomnia in this relationship is further supported by the consistent observation that the 5-HTTLPR S-allele promotes the development of sleep-related affective symptomatology (Bouvette-Turcot et al., 2015; Carskadon, Sharkey, Knopik, & McGeary, 2012; J. A. Hartmann et al., 2014; van Roekel, Hartmann, Wichers, & Verhagen, 2016).

Given the common inconsistencies in candidate gene-research (Flint & Kendler, 2014), the study presented in **Chapter 1** was specifically designed to replicate established relationships between 5-HTTLPR and insomnia. In contrast to previous investigations (Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014), results did not reveal an association between 5-HTTLPR and (stress-related) insomnia. While the results described in **Chapter 2** also failed to detect a presumed interaction between 5-HTTLPR and stress on subjective sleep quality (Brummett et al., 2007), the findings presented in **Chapter 3** provide some support for

diminished sleep quality in 5-HTTLPR S-allele relative to L-allele carriers. Although these equivocal findings challenge the postulation that a differential risk for insomnia may contribute to the association between 5-HTTLPR and depression, the majority of available investigations continue to support this particular involvement (Brummett et al., 2007; Davis et al., 2017; Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014; Polito et al., 2015).

The studies presented in **Chapter 2** and **3** elaborate on the presumed differential susceptibility for sleep impairment in S-allele and L-allele carriers by investigating whether 5-HTTLPR moderates the sleep-promoting effects of the 5-HT precursor tryptophan (E. Hartmann & Greenwald, 1984; Schneider-Helmert & Spinweber, 1986; Silber & Schmitt, 2010). Results of these investigations revealed that tryptophan augmentation may particularly improve subjective sleep quality in 5-HTTLPR S-allele relative to L-allele carriers. Hence, this supports a 5-HT vulnerability for sleep impairment in this allelic variant (Brummett et al., 2007; Davis et al., 2017; Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014; Polito et al., 2015) and indicates that tryptophan augmentation might become a promising treatment strategy to compensate for this predisposition. Moreover, as 5-HTTLPR S-allele carriers are found to be particularly prone to experience sleep-related affective changes (Bouvette-Turcot et al., 2015; Carskadon et al., 2012; J. A. Hartmann et al., 2014; van Roekel et al., 2016), these findings suggests that this pharmacological intervention might concurrently alleviate the depression susceptibility associated with this allelic variant.

An elevated stress reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been recognized as one of the main mechanisms predisposing the risk for depression in 5-HTTLPR S-allele carriers (Way & Taylor, 2010). Although a recent meta-analysis confirmed an elevated cortisol stress response in S-allele relative to L-allele carriers (Miller, Wankerl, Stalder, Kirschbaum, & Alexander, 2013), there is little understanding about the origin of conflicting results. The systematic review included in **Chapter 4** reveals that a reduced sleep quality potentiates the stress sensitivity of the HPA axis, suggesting that sleep could be an important variable in this relationship. In line with this postulation, the study presented in **Chapter 5** provides preliminary evidence that sleep quality modulates the association between 5-HTTLPR and HPA stress reactivity. Results demonstrated that a higher cortisol stress response in S-allele relative to L-allele carriers gradually reduces as sleep quality declines as this was found to exclusively promote stress reactivity in 5-HTTLPR L-allele carriers. Taken together, the findings described in these articles suggest that an increased stress sensitivity of the HPA axis could be a potential mechanism linking inadequate sleep to the etiology of depression. Although current results confirm that an elevated stress reactivity

of the HPA axis may indeed contribute to an elevated risk for depression in S-allele relative to L-allele carriers, variations in sleep quality may profoundly confound this relationship.

A disinhibition of rapid eye movement (REM) sleep (i.e. reduced REM sleep latency, increased REM sleep time, elevated REM density) represents a well-replicated biological alteration in clinical depression (Riemann et al., 2001). This characteristic sleep architecture is regarded as being more than an epiphenomenon of depression that may contribute to the pathophysiology and/or reflect underlying neurobiological abnormalities (Palagini, Baglioni, Ciapparelli, Gemignani, & Riemann, 2013). As a reduced genetic expression of the 5-HT transporter has been found to promote the occurrence of REM sleep in animal studies (Alexandre et al., 2006; Wisor et al., 2003), the 5-HTTLPR S-allele is very well-positioned to promote such REM sleep alterations. The study presented in **Chapter 6** therefore investigated whether allelic variation in 5-HTTLPR influences REM sleep regulation in healthy volunteers. While allelic variation in 5-HTTLPR was not found to influence the features of REM sleep predominantly associated with depression vulnerability (i.e. REM sleep latency, REM density), results revealed a significantly lower REM sleep percentage in S-allele relative to L-allele carriers. Although these findings do not support a role for REM sleep in predisposing the risk for depression in healthy 5-HTTLPR S-allele carriers, a lower amount of REM sleep might precede REM sleep disinhibition and may support an elevated risk for insomnia in this allelic variant (Riemann et al., 2012).

To summarize, the results and literature presented in this dissertation suggest that sleep might be an important factor in the relationship between 5-HTTLPR and depression. Together, these findings indicate that variations in sleep quality could be an important mediating or moderating factor in this association. Conflicting findings however challenge the hypothesis that the influence of 5-HTTLPR on the risk for insomnia may explain the differential depression susceptibility associated with this allelic variation. The majority of previous investigations, however, provide substantial evidence for an elevated risk for insomnia in 5-HTTLPR S-allele relative to L-allele carriers and this is further supported by an elevated sensitivity to 5-HT manipulations as well as a reduced amount of REM sleep in this allelic variant. Although these findings support a mediating role for sleep impairment, findings on the combined influence of 5-HTTLPR and sleep on affective symptomatology and neuroendocrine stress sensitivity suggest a moderating role where inadequate sleep could either reinforce or confound the relationship between 5-HTTLPR and depression. In conclusion, regardless of the precise involvement, the relationships addressed in this thesis

Summary

illustrate that incorporating sleep in future research may provide valuable opportunities to elucidate the genetic underpinnings of depression.

References

- Alexandre, C., Popa, D., Fabre, V., Bouali, S., Venault, P., Lesch, K. P., . . . Adrien, J. (2006). Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(20), 5554-5564. doi:10.1523/JNEUROSCI.5156-05.2006
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., . . . Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1-3), 10-19. doi:10.1016/j.jad.2011.01.011
- Bleys, D., Luyten, P., Soenens, B., & Claes, S. (2018). Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. *Journal of Affective Disorders*, 226, 339-345. doi:10.1016/j.jad.2017.09.050
- Bouvette-Turcot, A. A., Pluess, M., Bernier, A., Pennestri, M. H., Levitan, R., Sokolowski, M. B., . . . Gaudreau, H. (2015). Effects of Genotype and Sleep on Temperament. *Pediatrics*, 136(4), e914-921. doi:10.1542/peds.2015-0080
- Brummett, B. H., Krystal, A. D., Ashley-Koch, A., Kuhn, C. M., Zuchner, S., Siegler, I. C., . . . Williams, R. B. (2007). Sleep quality varies as a function of 5-HTTLPR genotype and stress. *Psychosomatic Medicine*, 69(7), 621-624. doi:10.1097/PSY.0b013e31814b8de6
- Carskadon, M. A., Sharkey, K. M., Knopik, V. S., & McGeary, J. E. (2012). Short Sleep as an Environmental Exposure: A Preliminary Study Associating 5-HTTLPR Genotype to Self-Reported Sleep Duration and Depressed Mood in First-Year University Students. *Sleep*, 35(6), 791-796. doi:10.5665/sleep.1876
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi:10.1126/science.1083968
- Charney, D. S., Barlow, D. H., Botteron, K., Cohen, J. D., Goldman, D., Gur, R. E., . . . Zalcman, S. J. (2002). Neuroscience research agenda to guide development of a pathophysiologically based classification system. In *A research agenda for DSM—V*. (pp. 31-83). Arlington, VA, US: American Psychiatric Association.
- Clarke, H., Flint, J., Attwood, A. S., & Munafò, M. R. (2010). Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 40(11), 1767-1778. doi:10.1017/s0033291710000516
- Collier, D. A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., . . . Lesch, K. P. (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 1(6), 453-460.
- Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., & Daar, A. S. (2011). Grand challenges in global mental health: A consortium of researchers, advocates and clinicians announces here research priorities for improving the lives of people with mental illness around the world, and calls for urgent action and investment. *Nature*, 475(7354), 27-30. doi:10.1038/475027a
- Culverhouse, R. C., Saccone, N. L., Horton, A. C., Ma, Y., Anstey, K. J., Banaschewski, T., . . . Bierut, L. J. (2018). Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Molecular Psychiatry*, 23(1), 133-142. doi:10.1038/mp.2017.44
- Davis, M., Thomassin, K., Bilms, J., Suveg, C., Shaffer, A., & Beach, S. R. H. (2017). Preschoolers' genetic, physiological, and behavioral sensitivity factors moderate links

- between parenting stress and child internalizing, externalizing, and sleep problems. *Developmental Psychobiology*, 59(4), 473-485. doi:10.1002/dev.21510
- Deuschle, M., Schredl, M., Schilling, C., Wust, S., Frank, J., Witt, S. H., . . . Schulze, T. G. (2010). Association between a serotonin transporter length polymorphism and primary insomnia. *Sleep*, 33(3), 343-347.
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The Genetics of Major Depression. *Neuron*, 81(3), 484-503. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.027
- Hartmann, E., & Greenwald, D. (1984). Tryptophan and human sleep: an analysis of 43 studies. In *Progress in tryptophan and serotonin research* (pp. 297-304). Berlin: Walter de Gruyter.
- Hartmann, J. A., Wichers, M., van Bemmelen, A. L., Derom, C., Thiery, E., Jacobs, N., . . . Simons, C. J. P. (2014). The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism in the association between sleep quality and affect. *European Neuropsychopharmacology*, 24(7), 1086-1090. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.01.015
- Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*, 9(3), 155-161.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry*, 66(6), 2621-2624.
- Huang, C., Li, J., Lu, L., Ren, X., Li, Y., Huang, Q., . . . Wang, Y. (2014). Interaction between serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and job-related stress in insomnia: a cross-sectional study in Sichuan, China. *Sleep Med*, 15(10), 1269-1275. doi:10.1016/j.sleep.2014.01.023
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 444-454. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.189
- Kendler, K. S., Aggen, S. H., & Neale, M. C. (2013). Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA Psychiatry*, 70(6), 599-607. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.751
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., . . . Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095
- Lesch, K. P. (2004). Gene-environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(3), 174-184.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., . . . Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527-1531.
- Miller, R., Wankerl, M., Stalder, T., Kirschbaum, C., & Alexander, N. (2013). The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and cortisol stress reactivity: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 18(9), 1018-1024. doi:10.1038/mp.2012.124
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., . . . Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1000-1006. doi:10.1176/ajp.156.7.1000
- Munafò, M. R., Durrant, C., Lewis, G., & Flint, J. (2009). Gene \times Environment Interactions at the Serotonin Transporter Locus. *Biological Psychiatry*, 65(3), 211-219. doi:10.1016/j.biopsych.2008.06.009

- Murphy, D. L., & Lesch, K. P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*, 9(2), 85-96. doi:10.1038/nrn2284
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., & Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev*, 17(5), 377-390. doi:10.1016/j.smrv.2012.11.001
- Polito, L., Davin, A., Vaccaro, R., Abbondanza, S., Govoni, S., Racchi, M., & Guaita, A. (2015). Serotonin transporter polymorphism modifies the association between depressive symptoms and sleep onset latency complaint in elderly people: results from the 'InveCe.Ab' study. *Journal of Sleep Research*, 24(2), 215-222. doi:10.1111/jsr.12248
- Riemann, D., Berger, M., & Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression — results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*, 57(1-3), 67-103. doi:10.1016/S0301-0511(01)00090-4
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Hirscher, V., Baglioni, C., & Feige, B. (2012). REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry*, 45(5), 167-176. doi:10.1055/s-0031-1299721
- Ripke, S., Wray, N. R., Lewis, C. M., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breen, G., . . . Sullivan, P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497-511. doi:10.1038/mp.2012.21
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., & et al. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA*, 301(23), 2462-2471. doi:10.1001/jama.2009.878
- Schneider-Helmert, D., & Spinweber, C. L. (1986). Evaluation of L-tryptophan for treatment of insomnia: a review. *Psychopharmacology*, 89(1), 1-7.
- Silber, B. Y., & Schmitt, J. A. (2010). Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(3), 387-407. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.08.005
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- Tamminga, C. A., Nemeroff, C. B., Blakely, R. D., Brady, L., Carter, C. S., Davis, K. L., . . . Suppes, T. (2002). Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biological Psychiatry*, 52(6), 589-609. doi:10.1016/S0006-3223(02)01470-1
- van Roekel, E., Hartmann, J. A., Wichers, M., & Verhagen, M. (2016). The 5-HTTLPR genotype moderates the association between sleep quality and positive affect: A replication study. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1350-1351. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.06.001
- Varnas, K., Halldin, C., & Hall, H. (2004). Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Human Brain Mapping*, 22(3), 246-260. doi:10.1002/hbm.20035
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., . . . Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2163-2196. doi:10.1016/s0140-6736(12)61729-2
- Way, B. M., & Taylor, S. E. (2010). The serotonin transporter promoter polymorphism is associated with cortisol response to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 67(5), 487-492. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.021

- Wisor, J. P., Wurts, S. W., Hall, F. S., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Uhl, G. R., & Edgar, D. M. (2003). Altered rapid eye movement sleep timing in serotonin transporter knockout mice. *Neuroreport*, *14*(2), 233-238. doi:10.1097/01.wnr.0000054963.21656.bf
- Wray, N. R., Pergadia, M. L., Blackwood, D. H., Penninx, B. W., Gordon, S. D., Nyholt, D. R., . . . Sullivan, P. F. (2012). Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Molecular Psychiatry*, *17*(1), 36-48. doi:10.1038/mp.2010.109

Samenvatting

Depressie is een van de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen. Naar schatting lijdt 5% van de wereldbevolking aan deze stemmingsstoornis en ontwikkelt ongeveer 15% tijdens zijn of haar leven een depressieve episode (Kessler et al., 2003). Deze hoge prevalentie heeft er samen met de grote impact op kwaliteit van leven voor gezorgd dat depressie momenteel geclassificeerd wordt als een van de hoofdoorzaken van wereldwijd onwel-bevinden (Vos et al., 2012). Dit benadrukt het belang om inzicht te krijgen in de pathofysiologische mechanismen van deze heterogene (Kendler, Aggen, & Neale, 2013) en frequent terugkerende aandoening (Mueller et al., 1999).

Het onthullen van de genetische architectuur van depressie wordt gezien als een van de grootste uitdagingen voor onderzoek in de psychopathologie (Collins et al., 2011). Ondanks een overerfbaarheid van 31%-42% (Sullivan, Neale, & Kendler, 2000) heeft onderzoek geen repliceerbare genetische variaties kunnen relateren aan klinische depressie (Flint & Kendler, 2014; Ripke et al., 2013). Recente depressietheorieën stellen dat genetische invloeden afhankelijk kunnen zijn van omgevingsfactoren (i.e. gen-omgevinginteractie) en dit zou mogelijk het beperkte succes van genetisch associatieonderzoek kunnen verklaren (Lesch, 2004). Hoewel deze benadering conceptueel aantrekkelijk is hebben onderzochte gen-omgevinginteracties slechts in beperkte mate inzicht gegeven in genetische risicofactoren voor depressie (Wray et al., 2012).

Sinds langere tijd wordt verondersteld dat een verminderd functioneren van het serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT) systeem een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van depressie (Hasler, 2010) en dit vormt dan ook een belangrijke richting voor genetisch onderzoek. De 5-HT transporter verzorgt de presynaptische heropname van 5-HT en is daarom een cruciale regulator van 5-HT functioneren waaronder de sterkte en duur van 5-HT neurotransmissie (Lesch, 2004). De 5-HT transporter is sterk aanwezig in corticale- en limbische structuren die betrokken zijn bij emotionele processen (Varnas, Halldin, & Hall, 2004) en omvat een van de belangrijkste aangrijpingspunten van effectieve en frequent voorgeschreven antidepressiva (Tamminga et al., 2002) wat de specifieke betrokkenheid van de 5-HT transporter bij depressie ondersteunt. In 1996, rapporteerden Heils et al. een functioneel polymorfisme dat de transcriptie van het serotonine transporter gen (SLC6A4) reguleert. Dit 5-HT transporter gen-gelinkte polymorfisme (5-HTTLPR) omvat een allelische variatie waarvan het korte (S) allel geassocieerd is met een verminderde mRNA expressie vergeleken met het lange (L) allel (Collier et al., 1996). Er wordt verondersteld dat de hieraan gerelateerde vermindering van 5-HT transporters en 5-HT heropname (Murphy & Lesch,

2008) zou kunnen leiden tot een verhoogde vatbaarheid voor depressie in deze allelische variant.

De initiële resultaten van onderzoek naar de betrokkenheid van 5-HTTLPR in de ontwikkeling van depressie waren veelbelovend. In navolging van een eerste rapport dat een directe relatie beschreef (Collier et al., 1996), werd onderzoek naar deze genetische variatie voornamelijk gestimuleerd door een prospectieve longitudinale studie die aantoonde dat de associatie tussen stressvolle gebeurtenissen en depressie sterker was in individuen met één of twee kopieën van het 5-HTTLPR S-allel (Caspi et al., 2003). De aanzienlijke hoeveelheid studies die deze resultaten getracht hebben te repliceren hebben echter tot grote controversie geleid. Beschikbare meta-analysen voeden momenteel een voortgaande discussie of allelische variatie in 5-HTTLPR daadwerkelijk bijdraagt aan het risico op (stress-gerelateerde) depressie (Bleys, Luyten, Soenens, & Claes, 2018; Clarke, Flint, Attwood, & Munafò, 2010; Culverhouse et al., 2018; Karg, Burmeister, Shedden, & Sen, 2011; Munafò, Durrant, Lewis, & Flint, 2009; Risch, Herrell, Lehner, & et al., 2009).

De inconsistente bevindingen in dit onderzoeksveld zijn vermoedelijk toe te schrijven aan de heterogeniteit van depressie. Depressie wordt namelijk niet gezien als een homogene aandoening maar als een gezamenlijke uitkomst van verschillende pathofysiologische mechanismen (Charney et al., 2002). Hieraan gerelateerd wordt verondersteld dat het effect van 5-HTTLPR op het risico voor (stress-gerelateerde) depressie niet breed gegeneraliseerd kan worden en waarschijnlijk alleen tot uiting komt in specifieke omstandigheden (Culverhouse et al., 2018). Het belichten van dergelijke omstandigheden zou daarom het huidige begrip van deze relatie aanzienlijk kunnen vergroten. Aangemoedigd door de intieme relatie tussen slaap en depressie (Riemann, Berger, & Voderholzer, 2001) tracht de huidige these inzicht te geven in de mogelijk centrale rol van slaap in de associatie tussen 5-HTTLPR en depressie.

Onderzoek laat overtuigend zien dat slaapproblematiek onafhankelijk bijdraagt aan het ontstaan van depressie. Een recente meta-analyse heeft aangetoond dat insomnie (i.e. chronische slapeloosheid) leidt tot een twee keer zo grote kans op depressie in depressie-vrije individuen (Baglioni et al., 2011). Een veronderstelde vatbaarheid voor insomnie in dragers van het 5-HTTLPR S-allel (Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014) zou daarom een veel belovend mechanisme kunnen zijn dat het verhoogde depressierisico in deze allelische variant zou kunnen verklaren. De relevantie van slaapproblematiek in de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie wordt verder ondersteund door de consistente bevinding dat het 5-HTTLPR S-allel de gevoeligheid voor slaap-gerelateerde affectieve symptomen verhoogd (Bouvette-Turcot et

al., 2015; M. A. Carskadon & Rechtschaffen, 2005; J. A. Hartmann et al., 2014; van Roekel, Hartmann, Wichers, & Verhagen, 2016).

Onderzoek naar de betrokkenheid van specifieke kandidaat genen wordt over het algemeen gekenmerkt door inconsistente bevindingen (Flint & Kendler, 2014). Replicatieonderzoek is daarom essentieel en de studie beschreven in **Hoofdstuk 1** was dan ook specifiek ontworpen om gerapporteerde relaties tussen 5-HTTLPR en insomnie te repliceren. In tegenstelling tot eerder onderzoek (Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014) werden geen significante relaties tussen 5-HTTLPR en (stress-gerelateerde) insomnie gevonden. Waar de resultaten beschreven in **Hoofdstuk 2** een interactie tussen 5-HTTLPR en stress op subjectieve slaapkwaliteit ook niet lijken te ondersteunen (Brummett et al., 2007), leveren de bevindingen in **Hoofdstuk 3** wel enig bewijs voor een verminderde slaapkwaliteit in dragers van het 5-HTTLPR S-allel vergeleken met het L-allel. Hoewel deze tegenstrijdige bevindingen de relevantie van insomnie in de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie in twijfel trekken, blijft een meerderheid van de beschikbare studies deze mogelijke betrokkenheid ondersteunen (Brummett et al., 2007; Davis et al., 2017; Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014; Polito et al., 2015).

De studies beschreven in **Hoofdstuk 2** en **3** gaan verder in op het mogelijke verschil in de vatbaarheid voor slaapproblematiek tussen dragers van het S-allel en L-allel door te onderzoeken of 5-HTTLPR invloed heeft op de slaap-bevorderende effecten van de 5-HT precursor tryptofaan (E. Hartmann & Greenwald, 1984; Schneider-Helmert & Spinweber, 1986; Silber & Schmitt, 2010). De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat tryptofaan suppletie voornamelijk leidt tot een verbetering van slaapkwaliteit in dragers van het S-allel vergeleken met het L-allel. Deze bevindingen ondersteunen hiermee de vermeende 5-HT gevoeligheid voor slaapproblematiek in deze allelische variant (Brummett et al., 2007; Davis et al., 2017; Deuschle et al., 2010; Huang et al., 2014; Polito et al., 2015) en laten zien dat tryptofaansuppletie een waardevolle behandelingsstrategie zou kunnen zijn om te compenseren voor deze vatbaarheid. Aangezien het 5-HTTLPR S-allel geassocieerd wordt met een verhoogde vatbaarheid voor slaap-gerelateerde affectieve veranderingen (Bouvette-Turcot et al., 2015; Mary A. Carskadon, Sharkey, Knopik, & McGeary, 2012; J. A. Hartmann et al., 2014; van Roekel et al., 2016), zouden de slaap-bevorderende eigenschappen van tryptofaan mogelijk gelijktijdig de verhoogde depressiegevoeligheid in deze allelische variant kunnen verminderen.

Een verhoogde stressreactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as wordt gezien als een van de belangrijkste mechanismen dat de vatbaarheid voor depressie in

dragers van het 5-HTTLPR S-allel zou kunnen verklaren (Way & Taylor, 2010). Hoewel een recente meta-analyse bevestigt dat het S-allel geassocieerd is met een verhoogde cortisol stressrespons ten opzichte van het L-allel (Miller, Wankerl, Stalder, Kirschbaum, & Alexander, 2013), is er momenteel weinig duidelijkheid over de oorzaak van tegenstrijdige bevindingen. De systematische review geïnccludeerd in **Hoofdstuk 4** laat zien dat een verminderde slaapkwaliteit de stressgevoeligheid van de HPA as kan verhogen. Dit veronderstelt dat slaap mogelijk een belangrijke factor zou kunnen zijn in deze relatie. In overeenstemming met deze veronderstelling levert de studie beschreven in **Hoofdstuk 5** preliminair bewijs dat verschillen in slaapkwaliteit de relatie tussen 5-HTTLPR en de stress reactiviteit van de HPA as kunnen beïnvloeden. Deze resultaten laten zien dat een hogere cortisol stressrespons in dragers met een S-allel ten opzichte van een L-allel geleidelijk kan verdwijnen wanneer slaapkwaliteit vermindert omdat dit alleen in individuen met het L-allel de stressreactiviteit verhoogt. Bij elkaar genomen illustreren de resultaten beschreven in deze artikelen dat een verhoogde stressgevoeligheid van de HPA as een mogelijk mechanisme zou kunnen zijn dat de relatie tussen slaapproblematiek en het ontstaan van depressie zou kunnen verklaren. Hoewel de huidige resultaten bevestigen dat een verhoogde stressreactiviteit van de HPA as inderdaad bij zou kunnen dragen aan een verhoogd depressierisico in dragers met een S-allel ten opzichte van een L-allel, kunnen variaties in slaapkwaliteit deze relatie aanzienlijk verstoren.

Een disinhibitie van ‘rapid eye movement’ (REM) slaap (i.e. verkorte REM slaaplantie, toename in hoeveelheid REM slaap, verhoogde REM dichtheid) omvat een goed-gerepliceerde bevinding in klinische depressie (Riemann et al., 2001). Deze karakteristieke slaaparchitectuur is meer dan een epi-fenomeen van depressie welke mogelijk bijdraagt aan de pathofysiologie van depressie en/of onderliggende neurobiologische afwijkingen reflecteert (Palagini, Baglioni, Ciapparelli, Gemignani, & Riemann, 2013). Dieronderzoek laat zien dat een verminderde expressie van de 5-HT transporter de hoeveelheid REM slaap aanzienlijk kan verhogen (Alexandre et al., 2006; Wisor et al., 2003). Het 5-HTTLPR S-allel is daarom goed gepositioneerd om dergelijke REM slaapveranderingen te induceren. De studie gepresenteerd in **Hoofdstuk 6** onderzocht daarom of allelische variatie in 5-HTTLPR invloed heeft op REM slaapregulatie in gezonde proefpersonen. Hoewel de resultaten van deze studie laten zien dat het 5-HTTLPR genotype geen invloed heeft op de aspecten van REM slaap die voornamelijk geassocieerd worden met depressie (i.e. REM slaaplantie, REM dichtheid), was het percentage REM slaap significant lager in dragers met een S-allel vergeleken met L-allel. Ondanks dat deze bevindingen geen

ondersteuning bieden voor een rol voor REM slaap in de verhoogde vatbaarheid voor depressie in gezonde individuen met een S-allel, zou een lagere hoeveelheid REM slaap vooraf kunnen gaan aan REM slaap disinhibitie en mogelijk een verhoogd risico voor insomnie in deze allelische variant kunnen ondersteunen (Riemann et al., 2012).

Resumerend, de resultaten en literatuur beschreven in deze dissertatie veronderstellen dat slaap een belangrijke factor zou kunnen zijn in de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie. Bij elkaar genomen illustreren deze bevindingen dat variaties in slaapkwaliteit een belangrijke moderator of mediator zou kunnen zijn in deze associatie. Tegenstrijdige bevindingen plaatsen echter vraagtekens bij de veronderstelling dat de invloed van 5-HTTLPR op het risico voor slaapproblematiek 5-HTTLPR gerelateerde verschillen in depressiegevoeligheid zou kunnen verklaren. Toch geeft de meerderheid van beschikbare studies aan dat het 5-HTTLPR S-allel geassocieerd is met een hoger risico op insomnie vergeleken met het L-allel. Dit wordt verder ondersteund door een verhoogde gevoeligheid voor 5-HT manipulaties en een lagere hoeveelheid REM slaap in deze allelische variant. Hoewel deze bevindingen een mediërende rol voor slaapproblematiek ondersteunen, veronderstellen resultaten over de gecombineerde invloed van 5-HTTLPR en slaap op affectieve symptomen en hormonale stressreactiviteit een modererende rol waar slaapinsufficiënties de relatie tussen 5-HTTLPR en depressie zowel kunnen versterken als verminderen. Concluderend, ongeacht de precieze betrokkenheid geven de relaties beschreven in dit proefschrift aan dat het includeren van slaap in toekomstig onderzoek waardevolle mogelijkheden kan bieden om inzicht te krijgen in de genetische achtergrond van depressie.

Referenties

- Alexandre, C., Popa, D., Fabre, V., Bouali, S., Venault, P., Lesch, K. P., . . . Adrien, J. (2006). Early life blockade of 5-hydroxytryptamine 1A receptors normalizes sleep and depression-like behavior in adult knock-out mice lacking the serotonin transporter. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(20), 5554-5564. doi:10.1523/JNEUROSCI.5156-05.2006
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., . . . Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1–3), 10-19. doi:10.1016/j.jad.2011.01.011
- Bleys, D., Luyten, P., Soenens, B., & Claes, S. (2018). Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. *Journal of Affective Disorders*, 226, 339-345. doi:10.1016/j.jad.2017.09.050
- Bouvette-Turcot, A. A., Pluess, M., Bernier, A., Pennestri, M. H., Levitan, R., Sokolowski, M. B., . . . Gaudreau, H. (2015). Effects of Genotype and Sleep on Temperament. *Pediatrics*, 136(4), e914-921. doi:10.1542/peds.2015-0080
- Brummett, B. H., Krystal, A. D., Ashley-Koch, A., Kuhn, C. M., Zuchner, S., Siegler, I. C., . . . Williams, R. B. (2007). Sleep quality varies as a function of 5-HTTLPR genotype and stress. *Psychosomatic Medicine*, 69(7), 621-624. doi:10.1097/PSY.0b013e31814b8de6
- Carskadon, M. A., & Rechtschaffen, A. (2005). Monitoring and Staging Human Sleep. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practices of Sleep Medicine* (4th ed., pp. 1359-1377). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Carskadon, M. A., Sharkey, K. M., Knopik, V. S., & McGeary, J. E. (2012). Short Sleep as an Environmental Exposure: A Preliminary Study Associating 5-HTTLPR Genotype to Self-Reported Sleep Duration and Depressed Mood in First-Year University Students. *Sleep*, 35(6), 791-796. doi:10.5665/sleep.1876
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi:10.1126/science.1083968
- Charney, D. S., Barlow, D. H., Botteron, K., Cohen, J. D., Goldman, D., Gur, R. E., . . . Zalcman, S. J. (2002). Neuroscience research agenda to guide development of a pathophysiologically based classification system. In *A research agenda for DSM—V*. (pp. 31-83). Arlington, VA, US: American Psychiatric Association.
- Clarke, H., Flint, J., Attwood, A. S., & Munafo, M. R. (2010). Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 40(11), 1767-1778. doi:10.1017/s0033291710000516
- Collier, D. A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., . . . Lesch, K. P. (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 1(6), 453-460.
- Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., & Daar, A. S. (2011). Grand challenges in global mental health: A consortium of researchers, advocates and clinicians announces here research priorities for improving the lives of people with mental illness around the world, and calls for urgent action and investment. *Nature*, 475(7354), 27-30. doi:10.1038/475027a
- Culverhouse, R. C., Saccone, N. L., Horton, A. C., Ma, Y., Anstey, K. J., Banaschewski, T., . . . Bierut, L. J. (2018). Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong

- interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Molecular Psychiatry*, 23(1), 133-142. doi:10.1038/mp.2017.44
- Davis, M., Thomassin, K., Bilms, J., Suveg, C., Shaffer, A., & Beach, S. R. H. (2017). Preschoolers' genetic, physiological, and behavioral sensitivity factors moderate links between parenting stress and child internalizing, externalizing, and sleep problems. *Developmental Psychobiology*, 59(4), 473-485. doi:10.1002/dev.21510
- Deuschle, M., Schredl, M., Schilling, C., Wust, S., Frank, J., Witt, S. H., . . . Schulze, T. G. (2010). Association between a serotonin transporter length polymorphism and primary insomnia. *Sleep*, 33(3), 343-347.
- Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The Genetics of Major Depression. *Neuron*, 81(3), 484-503. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.027
- Hartmann, E., & Greenwald, D. (1984). Tryptophan and human sleep: an analysis of 43 studies. In *Progress in tryptophan and serotonin research* (pp. 297-304). Berlin: Walter de Gruyter.
- Hartmann, J. A., Wichers, M., van Bemmelen, A. L., Derom, C., Thiery, E., Jacobs, N., . . . Simons, C. J. P. (2014). The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism in the association between sleep quality and affect. *European Neuropsychopharmacology*, 24(7), 1086-1090. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.01.015
- Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*, 9(3), 155-161.
- Huang, C., Li, J., Lu, L., Ren, X., Li, Y., Huang, Q., . . . Wang, Y. (2014). Interaction between serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and job-related stress in insomnia: a cross-sectional study in Sichuan, China. *Sleep Med*, 15(10), 1269-1275. doi:10.1016/j.sleep.2014.01.023
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 444-454. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.189
- Kendler, K. S., Aggen, S. H., & Neale, M. C. (2013). Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA Psychiatry*, 70(6), 599-607. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.751
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., . . . Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095
- Lesch, K. P. (2004). Gene-environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(3), 174-184.
- Miller, R., Wankerl, M., Stalder, T., Kirschbaum, C., & Alexander, N. (2013). The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and cortisol stress reactivity: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 18(9), 1018-1024. doi:10.1038/mp.2012.124
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., . . . Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 156(7), 1000-1006. doi:10.1176/ajp.156.7.1000
- Munafò, M. R., Durrant, C., Lewis, G., & Flint, J. (2009). Gene \times Environment Interactions at the Serotonin Transporter Locus. *Biological Psychiatry*, 65(3), 211-219. doi:10.1016/j.biopsych.2008.06.009
- Murphy, D. L., & Lesch, K. P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*, 9(2), 85-96. doi:10.1038/nrn2284

- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., & Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev*, 17(5), 377-390. doi:10.1016/j.smrv.2012.11.001
- Polito, L., Davin, A., Vaccaro, R., Abbondanza, S., Govoni, S., Racchi, M., & Guaita, A. (2015). Serotonin transporter polymorphism modifies the association between depressive symptoms and sleep onset latency complaint in elderly people: results from the 'InveCe.Ab' study. *Journal of Sleep Research*, 24(2), 215-222. doi:10.1111/jsr.12248
- Riemann, D., Berger, M., & Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression — results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*, 57(1–3), 67-103. doi:10.1016/S0301-0511(01)00090-4
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Hirscher, V., Baglioni, C., & Feige, B. (2012). REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry*, 45(5), 167-176. doi:10.1055/s-0031-1299721
- Ripke, S., Wray, N. R., Lewis, C. M., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., Breen, G., . . . Sullivan, P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497-511. doi:10.1038/mp.2012.21
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., & et al. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA*, 301(23), 2462-2471. doi:10.1001/jama.2009.878
- Schneider-Helmert, D., & Spinweber, C. L. (1986). Evaluation of L-tryptophan for treatment of insomnia: a review. *Psychopharmacology*, 89(1), 1-7.
- Silber, B. Y., & Schmitt, J. A. (2010). Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(3), 387-407. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.08.005
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- Tamminga, C. A., Nemeroff, C. B., Blakely, R. D., Brady, L., Carter, C. S., Davis, K. L., . . . Suppes, T. (2002). Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biological Psychiatry*, 52(6), 589-609. doi:10.1016/S0006-3223(02)01470-1
- van Roekel, E., Hartmann, J. A., Wichers, M., & Verhagen, M. (2016). The 5-HTTLPR genotype moderates the association between sleep quality and positive affect: A replication study. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1350-1351. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.06.001
- Varnas, K., Halldin, C., & Hall, H. (2004). Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Human Brain Mapping*, 22(3), 246-260. doi:10.1002/hbm.20035
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., . . . Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2163-2196. doi:10.1016/s0140-6736(12)61729-2
- Way, B. M., & Taylor, S. E. (2010). The serotonin transporter promoter polymorphism is associated with cortisol response to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 67(5), 487-492. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.021
- Wisor, J. P., Wurts, S. W., Hall, F. S., Lesch, K. P., Murphy, D. L., Uhl, G. R., & Edgar, D. M. (2003). Altered rapid eye movement sleep timing in serotonin transporter knockout mice. *Neuroreport*, 14(2), 233-238. doi:10.1097/01.wnr.0000054963.21656.bf

Wray, N. R., Pergadia, M. L., Blackwood, D. H., Penninx, B. W., Gordon, S. D., Nyholt, D. R., . . . Sullivan, P. F. (2012). Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Molecular Psychiatry*, 17(1), 36-48. doi:10.1038/mp.2010.109